

论著

文章编号:1000-5404(2014)19-2034-03

高频振荡通气联合肺表面活性物质救治早产儿呼吸窘迫综合征的临床疗效观察

汪丽,赵锦宁,胡章雪,唐仕芳,马娟,史源 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所儿科)

[摘要] **目的** 观察并比较高频振荡通气(high frequency oscillatory ventilation, HFOV)和常频机械通气(conventional mechanical ventilation, CMV)及其联合肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)治疗早产儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)的临床疗效。**方法** 将100例需机械通气联合PS治疗的RDS早产儿,按随机数字表法分为两组:HFOV+PS组($n=48$)及CMV+PS组($n=52$);比较两组患儿治疗前后临床症状、血气分析结果、平均住院天数、上机时间、治愈率及并发症发生率。**结果** HFOV+PS组治疗后临床症状、血气分析结果较CMV+PS组改善更为明显,平均住院天数、上机时间较CMV+PS组明显缩短,治愈率较CMV+PS组明显提高($P<0.05$);而并发症的发生率两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** HFOV+PS联合治疗早产儿RDS疗效显著,减少早产儿病死率并提高其治愈率。

[关键词] 早产儿;呼吸窘迫综合征;高频振荡通气;肺表面活性物质

[中图分类号] R605.973; R722.6; R725.638 **[文献标志码]** A

High frequency oscillatory ventilation combined with surfactant in treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome: report of 100 cases

Wang Li, Zhao Jinning, Hu Zhangxue, Tang Shifang, Ma Juan, Shi Yuan (Department of Pediatrics, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[Abstract] **Objective** To determine the therapeutic effects of pulmonary surfactant (PS) combined with high frequency oscillatory ventilation (HFOV) or conventional mechanical ventilation (CMV) in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS). **Methods** One hundred preterm RDS infants within 12 h after birth admitted in our department from August 2012 to December 2012 were randomly divided into 2 groups, HFOV + PS group ($n=48$) and CMV + PS group ($n=52$). Their clinical symptoms and the results of blood gas before and after treatment, mechanical ventilation time, hospitalization time, cure rate and the incidences of complications were compared between the 2 groups. **Results** In HFOV + PS group, both clinical symptoms and blood gas got better ($P<0.05$), while, hospitalization time and mechanical ventilation time were obviously shorter than CMV + PS group ($P<0.05$). What's more, cure rate was significant higher in HFOV + PS group than CMV + PS group ($P<0.05$). But the incidences of complications had no statistically significance between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** HFOV + PS shows remarkable curative effect in treatment of RDS, and it has important significance in reducing premature mortality and improving cure rate at the same time.

[Key words] preterm infants; respiratory distress syndrome; high frequency oscillatory ventilation; pulmonary surfactant

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81100458). Corresponding author: Shi Yuan, E-mail: petshi530@vip.163.com

新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)是新生儿呼吸衰竭的主要病因,也是早产儿死亡的主要原因。传统的常频机械通气(conventional mechanical ventilation, CMV)与肺表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)自投入临床以来,已使NRDS的病死率显著降低。然而,对于部分病情重的NRDS患儿,使用常规治疗方法并未取得满意疗效。

近年来,文献[1-3]报道高频振荡通气(high frequency oscillatory ventilation, HFOV)联合肺表面活性物质治疗早产儿RDS,取得了满意效果,进一步降低了NRDS病死率。为进一步验证HFOV与肺表面活性物质联合应用的临床疗效及探索其最佳使用方法,现将我院NICU过去两年HFOV联合PS以及CMV联合PS治疗早产儿RDS进行疗效比较,现报告如下。

[基金项目] 国家自然科学基金(81100458)

[通信作者] 史源, E-mail: petshi530@vip.163.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140807.1557.009.html> (2014-08-07)

1 资料与方法

1.1 研究对象

诊断标准:根据病史、临床表现、胸片结果,参照《实用新生

儿学》,符合以下条件:生后1~6 h内出现进行性呼吸困难、鼻煽、吸气性凹陷、呻吟及青紫,听诊双肺呼吸音减低,胸片证实为NRDS。纳入标准:①2012年8月至2013年12月在第三军医大学大坪医院NICU住院治疗的早产儿,均于生后12 h内入院;②确诊为NRDS;③入院后需气管插管行机械通气并联合PS治疗。排除标准:①生后12 h后入院;②入院24 h内死亡;③入院24 h内家长签字出院;④严重先天畸形。本研究经第三军医大学大坪医院野战外科研究所医学伦理委员会审核通过。同意参加研究的患儿父母或监护人均签署知情同意书。分组:由专人查阅随机数字表,将纳入的新生儿随机分为HFOV + PS组($n=48$)和CMV + PS组($n=52$)。确定查阅随机数字表的起点后,从左至右,从上至下,依据个位数分组,单数者为HFOV + PS组,双数者为CMV + PS组。

1.2 治疗药物与仪器

肺表面活性物质制剂(PS):由北京双鹤现代医药技术有限责任公司生产,商品名“珂立苏”,从健康新生小牛肺分离提取的肺表面活性物质,主要成分包括:磷脂、胆固醇、甘油三酯、游离脂肪酸和少量肺表面活性物质蛋白(SP-B和SP-C),其中总磷脂不少于80%,卵磷脂不少于55%,蛋白含量约为1%~2%;规格为70 mg/2 mL。高频振荡通气采用德国Drager公司生产的Babylog8000高频振荡呼吸机。

1.3 给药及治疗方法

两组患儿均按照70 mg/kg的剂量一次性给药,给药时间均在出生后12 h内。患儿取仰卧位,用药前须吸净气道内分泌物,保证通气良好;先将珂立苏粉剂置于暖箱中复温5~10 min,取灭菌注射用水2 mL注入珂立苏粉剂中,置于振荡器上振荡5~10 min,确保珂立苏粉剂充分溶于灭菌注射用水中。用5 mL注射器吸取药液,注射器连接头皮针备用。气管插管操作尽量做到无菌操作、快速准确、动作轻柔、位置正确。将头皮针斜插入气管插管导管中,医师可缓慢推注射器给药,护士在旁持续用复苏囊加压通气。用药过程中严密监测患儿SaO₂、心率、呼吸、血压变化。若患儿出现呼吸暂停、SaO₂及心率下降,暂停注药,迅速加压给氧,使药液快速进入肺内,直至恢复稳定状态。

机械通气:HFOV + PS组:在应用PS前采用高频振荡呼吸机进行机械通气,初始参数:振荡频率(F)为15 × 60 = 900次/min,振荡压力幅度(ΔP)30~40 cmH₂O,偏置气流(base flow)15 L/min,平均气道压(PIP)12~15 cmH₂O,吸氧浓度(FiO₂)30%~40%,吸/呼比(I/E)33%。参数调节根据动态监测血气分析结果而定。持续通气5~10 min后经气管导管注入PS(方法见前述),应用PS后继续给予机械通气,根据心电监护、血气分析及胸片结果重新调整呼吸机参数。CMV + PS组:先常规给予PS后再连接常频呼吸机进行机械通气;初始参数:FiO₂30%~40%,PIP 1825 cmH₂O,PEEP 4~6 cmH₂O,I/E 1:1.0~1.5,RR 40~50次/min。根据心电监护、血气分析及胸片结果,调整呼吸机参数。

其他治疗:两组患儿根据病情给予相应的对症支持治疗,包括暖箱保暖,上机期间抗感染、改善微循环,丙种球蛋白支持及静脉营养等。

1.4 统计学处理

应用SPSS 16.0统计软件对结果进行统计分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 或率表示,组间比较采用 t 检验,组间率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料

HFOV + PS组48例,其中男性29例,女性19例;胎龄27~36(32.31 ± 2.14)周;出生体质量890~3 100(1 528 ± 321)g;根据胸片结果进行NRDS分期,IV期18例,III期21例,II期9例。CMV + PS组52例,其中男性32例,女性20例;胎龄28~36(32.28 ± 2.84)周,出生体质量1 050~3 080(1 624 ± 364)g;根据胸片结果进行NRDS分期,IV期19例,III期25例,II期8例。两组在性别、胎龄、出生体质量、胸片NRDS分期等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 治疗前后患儿的临床症状变化

治疗后HFOV + PS组临床症状明显改善,呼吸困难、呻吟、发绀等症状明显减轻或消失;CMV + PS组虽然临床症状也有所缓解,但效果不如HFOV + PS组明显。

2.3 治疗前后患儿血气分析结果变化结果

治疗后1、6、12、24 h HFOV + PS组血pH值、 $p(O_2)$ 较治疗前明显上升, $p(CO_2)$ 较治疗前明显下降;CMV + PS组治疗后1、6、12、24 h血pH值、 $p(CO_2)$ 也较治疗前上升, $p(CO_2)$ 也较治疗前下降,但根据P值结果可知治疗效果不如HFOV + PS组显著,两组患儿治疗前血气分析各数据差异无统计学意义(表1)。

表1 治疗前、后两组患儿血气分析结果比较($\bar{x} \pm s$)

时间	pH		$p(O_2)$ (mmHg)		$p(CO_2)$ (mmHg)	
	CMV + PS组	HFOV + PS组	HFOV + PS组	CMV + PS组	CMV + PS组	HFOV + PS组
治疗前	7.13 ± 0.19	7.12 ± 0.16	36.8 ± 7.2	32.3 ± 5.6	54.8 ± 9.6	58.3 ± 8.8
治疗后						
1 h	7.25 ± 0.28 ^a	7.32 ± 0.29 ^a	62.4 ± 6.2 ^a	68.2 ± 3.8 ^a	46.3 ± 8.9 ^a	40.5 ± 6.7 ^a
6 h	7.30 ± 0.31 ^a	7.38 ± 0.36 ^b	72.2 ± 4.8 ^a	80.3 ± 5.7 ^b	42.3 ± 7.2 ^a	40.2 ± 5.6 ^a
12 h	7.35 ± 0.32 ^a	7.40 ± 0.36 ^b	83.4 ± 6.3 ^b	88.4 ± 7.1 ^b	40.3 ± 6.9 ^a	38.7 ± 9.2 ^b
24 h	7.38 ± 0.37 ^b	7.37 ± 0.31 ^b	80.6 ± 7.8 ^b	87.2 ± 6.9 ^b	38.4 ± 5.6 ^b	33.2 ± 6.3 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$,与治疗前比较

2.4 两组患儿平均住院天数、上机时间、治愈率比较结果

两组患儿中,HFOV + PS组平均住院天数较CMV + PS组明显缩短($P = 0.04$)。HFOV + PS组平均上机时间较CMV + PS组也明显缩短($P = 0.01$)。CMV + PS组中,治愈39例,死亡7例,放弃6例;HFOV + PS组中,治愈45例,死亡2例,放弃1例;HFOV + PS组较CMV + PS组治愈率明显提高,差异有统计学意义($P = 0.01$,表2)。

表2 两组患儿平均住院天数、上机时间、治愈率比较

组别	n	平均住院天数(d)	上机时间(h)	治愈率(%)
PS + CMV组	52	14.12 ± 2.13	128.43 ± 18.27	75.00
PS + HFOV组	48	10.03 ± 2.48	76.38 ± 15.29	93.75
P		0.04	0.01	0.01

2.5 两组患儿严重并发症比较结果

CMV + PS组中,肺出血4例,颅内出血6例,心衰7例,NEC 4例,肾衰3例;HFOV + PS组中,肺出血5例,颅内出血6例,心衰5例,NEC 2例,肾衰2例。两组患儿严重并发症比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

NRDS又称肺透明膜病,是PS缺乏而导致,以生

后不久出现呼吸窘迫并呈进行性加重的临床综合征。PS替代疗法能降低肺泡表面张力,防止呼气末肺泡萎陷,保持功能残气量,稳定肺泡内压和减少液体自毛细血管向肺泡渗出^[4-5];同时可改善肺顺应性和通气换气功能,降低呼吸机参数^[6-10]。PS与CMV联合应用已成为治疗NRDS的常规方法,自投入临床使用以来,明显降低了RDS病死率。但是对于部分患有RDS的早产儿,因为肺萎陷、肺不张较其他新生儿更加严重,使用常规方法注入PS往往不能取得满意的效果。

HFOV是一种新型的机械通气方法,与CMV不同,HFOV以接近肺共振的高频率、低通气压力和小于解剖腔的低潮气量进行通气。通过高速流动的气体增加弥散和对流、肺泡直接通气、肺区域间气体交换的不均匀性等作用,使得肺组织的气体交换更加迅速、有效,从而改善氧合及二氧化碳的排出,可以有效地避免肺泡过度扩张所致的气压伤和慢性肺损伤,减少气道对压力和氧的要求^[11-13],从而大大减少了因气压伤及高浓度吸氧所致的后遗症,因此尤其适合新生儿的临床治疗。

我们的临床研究表明,治疗后HFOV+PS组临床症状明显改善,呼吸困难、呻吟、发绀等症状明显减轻或消失,血气分析结果明显改善;CMV+PS组虽然临床症状及血气分析结果也有所改善,但效果不如HFOV+PS组明显。此外,HFOV+PS组患儿平均住院天数、上机时间较CMV+PS组明显缩短,治愈率明显提高。这是因为相对于CMV而言,HFOV所产生的高速流动的气体可以使PS迅速扩散至肺泡表面,降低其表面张力,进一步扩张肺泡,维持其稳定性,肺泡通气换气功能得以改善,缺氧、酸中毒症状进一步缓解。从而大大提高早产儿RDS救治成功率。

比较两组患儿的并发症时,我们发现HFOV+PS组中,肺出血、颅内出血、心衰、NEC、肾衰的发生率与CMV+PS组比较差异无明显统计学意义。发生并发症的患儿大多集中于胎龄小、体质量低的早产儿,尤其是超未成熟儿。究其原因,可能与使用机械通气联合PS治疗后,患儿的通气、换气功能改善,血管阻力下降,血管扩张,肺、脑、肾、心等器官血流明显增加,而早产儿微血管尚未发育成熟,在刺激、缺氧、内环境改变等外因诱导下易导致出血甚至功能衰竭。因此我们认为胎龄和体质量是决定并发症发生的首要原因。对于胎龄小、体质量轻的早产儿及早的预防和治疗肺出血、颅内出血及心衰、肾衰、NEC等并发症显得尤为重要。至于HFOV+PS能否有效减低此类并发症的发生率,我们将在今后的研究中加大样本量进一步观察。

值得注意的是,在HFOV治疗中必须经常观察患儿胸廓运动,如果胸廓运动度减弱,应排除气管插管脱位、气管插管阻塞、肺顺应性降低、气胸等。维持SpO₂在88%~96%范围内,必要时拍摄胸片评估肺的膨胀程度,根据胸片及动脉血气分析结果及时调整呼吸机

参数以确保最佳肺容量,避免过度膨胀。此外,应用HFOV时还应加强呼吸道管理,减少呼吸道分泌物对通气的影响,每次吸痰后重新调定最佳肺容量。

综上所述,采用HFOV促使肺膨胀后再应用PS,使PS均匀分布于肺泡表面,降低肺泡表面张力,更有利于肺膨胀,在此基础上继续进行HFOV,由于气道和肺泡的压力相对恒定,肺容量维持在最佳水平,可以使肺内气体最大限度地均匀分布而不至于引起肺泡过度扩张或不张以减少肺损伤,同时也改善肺的通气血流比例,使氧合增加,又预防二氧化碳潴留,从而进一步提高早产儿的治愈率,缩短住院时间,减轻家庭及社会负担,具有非常重要的临床应用意义。

参考文献:

- [1] Tissieres P, Myers P, Beghetti M, *et al.* Surfactant use based on the oxygenation response to lung recruitment during HFOV in VLBW infants[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(7): 1164-1170.
- [2] Miedema M, de-Jongh F H, Frerichs I, *et al.* Changes in lung volume and ventilation during surfactant treatment in ventilated preterm infants[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(1): 100-105.
- [3] Kribs A, Devenge J, Hunseler C, *et al.* Does the combination of primary high-frequency oscillation ventilation and prophylactic surfactant therapy improve the prognosis for extremely low birth weight infants? [J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2004, 208(5): 190-196.
- [4] Dani C. Surfactant replacement in preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. *Acta Biomed*, 2012, 83(Suppl 1): 17-20.
- [5] Walsh B K, Daigle B, DiBlasi R M, *et al.* AARC Clinical Practice Guideline. Surfactant replacement therapy: 2013[J]. *Respir Care*, 2013, 58(2): 367-375.
- [6] Ma C C, Ma S. The role of surfactant in respiratory distress syndrome[J]. *Open Respir Med J*, 2012, 6: 44-53.
- [7] van-Kaam A H, De-Jaegere A P, Borensztajn D, *et al.* Surfactant replacement therapy in preterm infants: a European survey[J]. *Neonatology*, 2011, 100(1): 71-77.
- [8] Edwards M O, Kotecha S J, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2013, 14(1): 29-36.
- [9] 珂立苏治疗新生儿呼吸窘迫综合征多中心协作组. 肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征时有效减少肺出血发生率的应用时限选择的多中心回顾性研究[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(11): 1203-1207.
- [10] Bahadue F L, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD001456.
- [11] Singh S N, Malik G K, Prashanth G P, *et al.* High frequency oscillatory ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation in preterm neonates with hyaline membrane disease: a randomized controlled trial[J]. *Indian Pediatr*, 2012, 49(5): 405-408.
- [12] Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, *et al.* Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome[J]. *Pediatrics*, 2001, 7(3): 158-161.
- [13] 吴州丽, 谭宁, 朱文军. HFOV治疗新生儿严重肺疾病合并呼吸衰竭的临床观察[J]. *中南医学科学杂志*, 2012, 40(4): 376-380.

(收稿:2014-03-05;修回:2014-07-04)

(编辑 黄超)